

**DIE KLINISCHE BEDEUTUNG DER ROUTINEMÄSSIGEN
BESTIMMUNG VON IMMUNGLOBULIN G UND M IM
LIQUOR CEREBROSPINALIS BEI NEUROLOGISCHEN
ERKRANKUNGEN**

von
Manfred Fleischmann
aus
Untermimberg

1974 № 138

Aus der Psychiatrischen und Nervenlinik
der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg
Direktor: Professor Dr. F. W. Bronisch

DIE KLINISCHE BEDEUTUNG DER ROUTINEMÄSSIGEN BESTIMMUNG VON IMMUNGLOBULIN G UND M IM LIQUOR CEREBROSPINALIS BEI NEUROLOGISCHEN ERKRANKUNGEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Manfred Fleischmann

aus

Untermimberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. L. Demling

Referent: Prof. Dr. F. W. Bronisch

Korreferent: Prof. Dr. H. H. Wieck

Tag der mündlichen Prüfung: 25. 3. 1974

Meinem hochverehrten Lehrer
Herrn Prof. Dr. F. W. Bronisch danke ich
für die Überlassung des Themas und die
freundliche Unterstützung.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
Einleitung	1
Material und Methodik	2
Kontrollgruppe	6
Tumoren des ZNS	8
Degenerative und atrophische Prozesse	11
Gefäßbedingte Erkrankungen	12
Radikuläre Syndrome	14
Entzündliche ZNS-Erkrankungen	15
Encephalomyelitis disseminata	17
Neurolues	21
Diskussion	23
Zusammenfassung	27
Tabellarische Zusammenstellung	28
Literaturverzeichnis	30

Einleitung:

In den letzten Jahrzehnten wurden immunologische Methoden entwickelt, um die Eiweißzusammensetzung im Blut, aber auch in anderen Körperflüssigkeiten differenzierter untersuchen zu können. Die Vereinfachung der Verfahren in jüngster Zeit gestattet die Anwendung im Rahmen klinischer Diagnostik. Auch die quantitative Bestimmung einzelner Liquorproteine ist damit möglich geworden. Hierbei zeigte sich die Bedeutung von Konzentrationsveränderungen bestimmter Immunglobuline bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen. Die Einführung der L-C-Partigen-Platten legte es daher nahe, den Gehalt an Immunglobulinen G und M (IgG und IgM) im Liquor routinemäßig zu ermitteln. Die Eiweißkörper treten nach derzeitiger Erkenntnis bei bestimmten neurologischen Störungen im Liquor cerebrospinalis vermehrt auf. Soweit bisher bekannt ist, sind für eine Änderung des Eiweißspektrums zwei Mechanismen verantwortlich: Einmal treten bei einer Schädigung der Blut-Liquor-Schranke Serumproteine in größerem Ausmaß in den Liquor über, zum anderen werden bei immunaktiven Prozessen bestimmte Immunglobuline, also humorale Antikörper im Zentralnervensystem gebildet.

Material und Methodik:

Bei den im Jahre 1972 angefallenen Liquores der Psychiatrischen und Nervenklिनик und der konsiliarisch betreuten Kliniken der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg wurde neben den seit jeher routinemäßig durchgeführten Untersuchungen regelmäßig auch der Gehalt an den Immunglobulinen G und M bestimmt.

Die routinemäßigen Untersuchungen bestanden in der Auswertung der Zellzahl, differenziert nach segmentkernigen und lymphozytären Zellen, der Bestimmung des Gesamt-Eiweißes nach Kafka und Biuret, der Feststellung der Anteile von Globulin und Albumin mit dem daraus errechneten Eiweiß-Quotienten, der elektrophoretischen Auftrennung der einzelnen Eiweißfraktionen, der Erstellung der Normomastixkurve, der Bestimmung der serologischen Luesreaktionen und - bei bestimmten Indikationsstellungen - der bakteriologischen bzw. der virologischen Untersuchung.

Die IgG- und IgM-Bestimmungen erfolgten wegen der einfachen technischen Handhabung nach dem Prinzip der radialen Immundiffusion mit den EC-Partigen-Platten der Behring-Werke. Diese bestehen aus Agar-Gel, das Antikörper gegen die zu untersuchenden Immunglobuline enthält. Aus vorgestanzten Löchern, die mit 20 Mikrolitern eines zentrifugierten, nicht eingeeengten Liquors beschickt werden, diffundieren die Eiweißkörper radial in den Agar. Die dabei ablaufende Antigen-Antikörper-Reaktion ergibt einen Präzipitatkreis, dessen Durchmesser nach Beendigung der Diffusion gemessen wird. Über eine mit Human-Standard-Serum gewonnene Eichkurve kann dann aus dem Vergleich der beobachteten Durchmesser mit den standardisiert erhaltenen der absolute

Gehalt an Immun-Globulinen in mg/100 ml abgelesen werden.

Die methodisch bedingte untere Nachweisgrenze von 0,8 mg/100 ml (KALDOR und FERRIS) für IgG konnte durch die Untersuchungen **bestätigt** werden. Diese Beschneidung der unteren Werte zeigte sich **jedoch** kaum als störend, da geringere IgG-Konzentrationen als 0,8 mg/100 ml praktisch nicht vorkamen.

Wegen der bei verschiedenen Erkrankungen recht unterschiedlich **hohen** Gesamt-Eiweißwerte war es notwendig, die Absolutwerte **des** gefundenen IgG zur Höhe des Gesamt-Eiweißes in Beziehung **zu** setzen. Aus dieser Berechnung ergab sich dann der relative Anteil des IgG am Gesamt-Eiweiß, der dann erst Aussagen über eine **isolierte** Veränderung zuließ.

Das großmolekulare IgM (Molekulargewicht = 900 000) ist im normalen Liquor nicht vorhanden und weist allein durch seine Anwesenheit auf eine Blut-Liquor-Schranken-Störung hin (DELANK und WREDE; DELANK; GOTTESLEBEN und BAUER).

Die niedrige Empfindlichkeit der L-C-Partigen-Platten für IgM mit einer unteren Nachweisgrenze von ca. 0,8 mg/100 ml (KALDOR und FERRIS) läßt nur Rückschlüsse auf eine gröbere Permeabilitätssteigerung zu. IgM-Konzentrationen unter diesem Wert, wie sie sicherlich nicht selten **vorkommen**, konnten mit dieser Methode nicht erfaßt werden. Aus diesem **Grunde** soll hier auf die Angabe von absoluten oder relativen IgM-Werten verzichtet werden.

Insgesamt erstreckte sich die Untersuchung auf 911 Liquorproben. Die Zuordnung zu bestimmten Krankheitsgruppen erfolgte nach klinischen

Gesichtspunkten. Klinisch unsichere Diagnosen wurden ebenso wenig berücksichtigt wie die Liquores von Kranken, die sich nicht in die gewählten Krankheitsgruppen einordnen ließen. Hier wäre die Bildung kleinerer Kollektive zwar möglich gewesen, jedoch hätte die kleine Zahl dann statistisch verwertbare Aussagen nicht zugelassen. Bei den Berechnungen entfielen auch solche Proben, die größere Blutbeimengungen als 50 Erythrozyten/cmm (HARRISON zit. bei KALDOR und FERRIS) enthielten.

Da eine relative Gamma-Globulin-Erhöhung im Serum auch eine solche im Liquor bedingt, wurden Patienten mit einem höheren Serum-Gamma-Spiegel als 20 rel.% nicht mit einbezogen. Hierbei wurde die Tatsache berücksichtigt, daß ca. 90 % der Gamma-Fraktion aus IgG besteht und das normale Liquor-IgG aus dem Serum stammt.

Der relative Anteil an IgG in Liquores mit einem Gesamt-Eiweiß-Gehalt bis zu 20 mg/100 ml erschien bei diesen Untersuchungen in Übereinstimmung mit anderen Autoren (HARTLEY et al. zit. bei SCHNECK und CLAMAN) unerklärlich hoch. Deshalb wurden auch diese Proben ausgesondert.

Durch diese aufgeführten Beschränkungen entfielen 261 Liquores.

Letztlich lagen den Berechnungen also noch 650 Liquorproben zugrunde. Sie wurden nach klinischen Gesichtspunkten in acht Kategorien zusammengefaßt:

1. Kontrollgruppe
2. Tumoren des ZNS
3. Degenerative und atrophische ZNS-Prozesse

4. Gefäßbedingte Erkrankungen
5. Radikuläre Syndrome
6. Entzündliche ZNS-Erkrankungen
7. Encephalomyelitis disseminata
8. Neurolues

Die Einteilungskriterien werden bei jeder einzelnen Gruppe aufgeführt.

Für jede Kategorie (Stichprobe) wurden der Mittelwert und die Standardabweichung (s) des rel. IgG-Gehaltes errechnet. Der statistische Vergleich der Mittelwerte erfolgt mit Hilfe des sog. t-Testes. Vorher wurde beim paarweisen Vergleich von Stichproben mit dem F-Test geprüft, ob eine homogene (MITTENECKER, Formel 28) oder eine heterogene (MITTENECKER, Formel 31) Varianz vorlag.

Das Signifikanzniveau wurde für den t-Test mit 5 % ($p < 0.05$), für den F-Test mit 1 % ($p < 0.01$) festgelegt.

Bei qualitativen Merkmalsvergleichen gelangte der χ^2 -Test zur Anwendung (MITTENECKER, Formel 14). Beobachtete Häufigkeitsunterschiede waren dann nicht mehr als zufällige Abweichungen zu bezeichnen, wenn das vereinbarte Signifikanzniveau von 5 % unterschritten ($p < 0.05$) wurde.

Kontrollgruppe:

Zur Berechnung der Normalwerte für das IgG und das Gesamt-Eiweiß nach Biuret standen 57 Liquores zur Verfügung. Es handelte sich um Patienten, bei denen nach endgültiger Abklärung der Diagnose kein Hinweis mehr auf eine organische Erkrankung des ZNS bestand. Im wesentlichen rekrutierte sich diese Gruppe aus Patienten mit depressiven Verstimmungszuständen, meist neurotischer Natur, wobei Cephalgien oder psychogene Paresen die Liquorentnahme veranlaßt hatten.

Als Normalwert für das IgG ergab sich ein durchschnittlicher Gehalt von 2,8 mg/100 ml ($s = 1,0$ mg/100 ml.) Diese Werte entsprachen weitgehend den Ergebnissen früherer Untersucher, die Mittelwerte von 1,5 mg/100 ml (KALDOR und FERRIS), von 2,2 mg/100 ml (LINK und MUELLER), einen Bereich von 0,7 bis 3,8 mg/100 ml (SAVORY, HEINTGES, KILLINGSWORTH und POTTER) und einen Wert von 3,6 mg/100 ml (TOURTELOTTE) angeben, wobei fast volle Übereinstimmung mit dem von TOURTELOTTE, TAVELATO, PARKER und COMISO in einer späteren Arbeit angegebenen Wert bestand. Der in dieser Literaturstelle angegebene Mittelwert beträgt 2,7 mg/100 ml. s ist mit 1,1 mg/100 ml angegeben.

Bei Annahme eines Bereiches von $\pm 2s$ umfaßte also der aus diesem Material gewonnene Normalbereich 0,8 bis 4,8 mg/100 ml. Das Gesamt-Eiweiß im Liquor dieser Patientengruppe betrug im Mittel 32,6 mg/100 ml ($s = 7,9$ mg/100 ml). Der $2s$ - Streubereich konnte demnach von 17 bis 48 mg/100 ml angegeben werden.

Bezog man den absoluten Gehalt von IgG auf das Gesamt-Eiweiß, so ergab sich hier ein Mittelwert von 8,6 rel.% ($s = 2,8$ rel. %). Ein Wert über 14,2 rel.%, also über dem $2s$ - Abstand vom Mittelwert, war folglich als pathologisch anzusehen. Ein höherer Wert als 14,2 rel.% fand sich auch bei diesen untersuchten Liquores nicht.

Diese Grenze wird auch von KABAT (zit. nach SCHNECK und CLAMAN), YAHR (zit. nach RIDDOCH und THOMPSON) und SCHNECK und CLAMAN bestätigt. Etwas niedriger liegt sie bei LINK und MUELLER mit 10,6 rel.%.

IgM war bei keinem Liquor dieser Gruppe nachweisbar. Dies lag wohl nicht an der unteren Bestimmbarkeitsgrenze von 0,8 mg/100 ml, da auch andere Untersucher im normalen Liquor trotz empfindlicherer Methoden kein IgM fanden (LINK und MUELLER).

Tumoren des ZNS:

Im Untersuchungszeitraum fielen 54 Liquores von Patienten an, die histologisch gesichert (operativ oder autopsisch gewonnenes Material) einen Primärtumor oder eine Metastase des ZNS hatten. Auf eine Zuordnung der Liquores zu bestimmten Tumorarten wurde verzichtet, da sich sonst wegen der geringen Zahlen keine statistischen Aussagen hätten machen lassen.

Der mittlere IgG-Gehalt der Liquores von Tumor-Patienten betrug 12,3 mg/100 ml. Dem entsprachen 10,9 rel.% des Gesamt-Eiweißes. RIDDOCH und THOMPSON bestimmten einen vergleichbaren Wert mit 11,3 rel.%.

Die 2s - Grenze ließ sich aus dem vorliegenden Material mit $\pm 9,4$ rel.% angeben. Aus diesen Werten errechnete sich eine signifikante Erhöhung gegenüber dem Normalwert ($p < 0,005$).

18,5 % der IgG-Werte lagen über dem oberen Normalwert von 14,2 % rel. IgG, waren also pathologisch erhöht.

Bei der Auswertung fiel auf, daß Tumoren mit gleicher histologischer Einordnung absolut und relativ sehr verschieden hohe IgG-Werte aufwiesen. Andererseits ließen sich auch die Tumoren oder Metastasen, die eine pathologische IgG-Erhöhung im Liquor verursacht hatten, keiner bestimmten histologischen Struktur zuordnen. Deswegen konnte aus diesem Material auch kein Hinweis darauf gewonnen werden, ob sich bestimmte Tumoren besonders immunaktiv verhalten.

31,5 % der Liquores von Patienten mit Tumoren oder Metastasen des ZNS enthielten IgM, ließen also den Rückschluß auf eine gestörte Blut-Hirn-Schranke zu. Eine Zuordnung der IgM-haltigen Liquores zu Tumoren oder Metastasen einer bestimmten Art war aus dem vorliegenden Material - vielleicht bedingt durch die kleinen Zahlen - nicht möglich.

Erfolgte die Auswertung hinsichtlich der Anteile an erhöhtem relativen IgG getrennt für die Proben mit und ohne IgM, so fand man in der Gruppe mit IgM 47,1 % mit erhöhtem IgG, in der Gruppe ohne IgM-Nachweis nur 5,4 %. Diese beiden Anteile waren signifikant voneinander verschieden ($p < 0,01$). Dies bedeutet, daß der Prozentsatz an erhöhtem IgG bei Vorliegen einer Blut-Hirn-Schranken-Störung statistisch signifikant höher war als ohne eine solche Störung.

Errechnete man die Durchschnittswerte an relativem IgG für die Gruppen mit und ohne IgM, fand man im ersten Fall 14,1 rel.%, im zweiten 9,4 rel.% (Gesamtgruppe der Tumoren: 10,9 rel.%). Auch diese beiden Werte waren signifikant voneinander verschieden. ($p < 0,01$)

Die IgG-Erhöhung war also bei Tumoren mit nachgewiesener Blut-Hirn-Schranken-Störung signifikant größer und signifikant häufiger. Man wird aus diesen Befunden wohl ablesen dürfen, daß in Fällen mit positivem IgM-Nachweis das im Liquor gefundene erhöhte IgG auch aus dem Blut stammt. Ob der Anteil von 5,4 % der Fälle mit erhöhtem IgG

ohne Nachweis einer Blut-Hirn-Schranken-Störung darauf zurückzuführen ist, daß die Nachweisgrenze für IgM bei der angewandten Methode zu hoch ist, sich also bei einer feineren Bestimmung ebenfalls eine Blut-Hirn-Schrankenstörung hätte finden lassen, oder ob das hier über den Normalwert erhöhte IgG im ZNS gebildet wird, ließ sich aus den vorliegenden Ergebnissen nicht ablesen. Im letzten Falle käme eine Immunaktivität bestimmter Tumoren in Frage, wie sie auch DELANK und WREDE für möglich halten.

Degenerative und atrophische Prozesse:

Die in dieser Gruppe untersuchten 55 Liquores stammten insbesondere von Patienten, bei denen im Pneumencephalogramm hirnatrophi sche Prozesse nachzuweisen waren. Für deren Entstehung ließen sich chronische Intoxikationen, hypoxaemische Schädigungen und heredodegenerative Erkrankungen annehmen.

Der Absolutgehalt an IgG dieser Liquorproben betrug im Mittel 3,8 mg/100 ml, lag also innerhalb des 2s -Abstandes vom Mittelwert der Normalliquores. Der relative Anteil des IgG am Liquor-Gesamt Eiweiß ließ sich mit 9,0 % ermitteln. Dieser Wert war bei einem 2s - Streubereich von $\pm 8,8$ rel.% vom Normalwert nicht signifikant verschieden ($p < 0,05$). Dennoch wiesen 12,7 % der Liquores ein IgG von über 14,2 rel.% auf. Eine Deutung dieser Tatsache konnte auch durch Prüfung der Befunde nach verschiedenen Gesichtspunkten nicht gegeben werden.

IgM fand sich in keiner der untersuchten Proben.

Gefäßbedingte Erkrankungen:

In diesem Kollektiv von 73 untersuchten Liquores fanden sich sowohl Patienten mit Malazien als auch solche mit intracerebralen Blutungen. Die verhältnismäßig kleine Zahl erklärt sich dadurch, daß fast alle spontanen oder traumatischen Subarachnoidealblutungen sowie viele Rhexisblutungen oder andere Blutungen, wenn sie Anschluß an die Liquorräume gefunden hatten, in ihrem Liquor Blut (mehr als 50 Erythrozyten/cmm) enthielten und deswegen nicht zur Berechnung herangezogen werden konnten. Außerdem wurde natürlich bei einer großen Anzahl von eindeutigen apoplektischen Insulten kein Liquor entnommen.

Der Mittelwert des IgG ließ sich mit 5,5 mg/100 ml ermitteln, was einem relativen Gehalt am Gesamt-Eiweiß von 9,9 % entsprach. Aus diesen Werten errechnete sich der 2s - Streubereich mit $\pm 9,6$ %. Setzte man diese Befunde in Vergleich zum Normalwert, so ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p < 0,1$) bei der angenommenen Wahrscheinlichkeit von 95 %.

Da bei cerebralen Gefäßschädigungen immer mehr oder weniger stark die Blut-Him-Schranke gestört ist, sind die hier in 15,1 % aufgetretenen relativen IgG-Erhöhen wahrscheinlich Ausdruck dieser Permeabilitätsstörung.

Demgegenüber war nur in 4 % dieser Liquorproben IgM nachweisbar. Dieser kleine Prozentsatz dürfte hauptsächlich dadurch zu erklären sein, daß sämtliche Proben mit Blutbeimengungen ausgesondert worden waren. Andererseits entgingen leichtere Störungen dem Nachweis dadurch, daß

sie bei der angewandten Methode (untere Nachweisgrenze 0,8 mg/100 ml) nicht erfaßt werden konnten.

Radikuläre Syndrome:

Radikuläre Symptome, hervorgerufen durch einen Bandscheibenprolaps, gestatteten hier die Zusammenfassung zu einer Gruppe, die 64 Liquores umfaßte. Immer bestanden Ausfälle von seiten einer oder mehrerer Wurzeln. Zusätzlich wurde die Diagnose in vielen Fällen durch Myelografie bzw. Operation gesichert. Entzündungen oder Tumoren, die eine derartige Symptomatik hervorgerufen hatten, waren in diesem Kollektiv nicht vertreten.

Der Absolutgehalt an IgG betrug durchschnittlich 5,5 mg/100 ml. Relativ war sein Anteil am Gesamt-Eiweiß (55 mg/100 ml) 10,0 %, die 2s -Streubreite des relativen IgG umfaßte $\pm 7,8$ %. Im Vergleich zur Kontrollgruppe war der Mittelwert signifikant höher ($p < 0,05$).

Eine pathologische Erhöhung, nämlich über 14,2 rel.% hinaus, wiesen 9,7 % der Liquores auf. Diese erhöhten Relativwerte müssen bei Wurzelirritationen bzw. -läsionen als Ausdruck einer mechanisch gestörten Blut-Liquor-Schranke angesehen werden, da immunaktive Vorgänge nicht angenommen werden können.

Der Nachweis einer Blut-Liquor-Schranken-Störung durch ein positives IgM gelang in 3 % der Fälle, wobei dieser niedrige Anteil auch wieder der unempfindlichen Methode zugeschrieben werden muß. Ein ähnliches Kollektiv untersuchte DELANK und fand mit einer, allerdings aufwendigeren Methode (untere Nachweisgrenze etwa bei 0,1 mg/100 ml) in mehr als der Hälfte aller Fälle IgM-Präsenz.

Entzündliche ZNS-Erkrankungen:

Die entzündlichen ZNS-Erkrankungen stellten eine ziemlich inhomogene Gruppe dar. Da es sehr oft nicht möglich war, die Ätiologie zu sichern, wurde darauf verzichtet, die 200 Liquores von Patienten mit derartigen Krankheiten zu unterteilen. So fanden sich hier Meningitiden jeder Art, Encephalitiden, Hirnabszesse, entzündliche Rückenmarkserkrankungen, Radikulitiden und Mischformen dieser Erkrankungen sowie chronische entzündliche Vorgänge.

Auch von den entzündlichen Liquorveränderungen her bot sich kein Einteilungsprinzip an. Als Sondergruppen ließen sich klinisch lediglich die Encephalomyelitis disseminata und serologisch die luetischen ZNS-Affektionen abtrennen. Diese beiden Krankheitsbilder sollen später noch abgehandelt werden.

Der Durchschnittswert an absolutem IgG betrug 12,4 mg/100 ml. Dies entsprach bei einem durchschnittlichen Gesamt-Eiweiß von 99 mg/100 ml einem relativen Anteil von 12,5 % (RIDDOCH und THOMPSON: 10,3 %, LINK und MUELLER: 10,2 %). Der Streubereich der Werte konnte bei Annahme von $\pm 2s$ mit $\pm 13,0$ % angegeben werden. Es bestand damit ein signifikanter Unterschied zum Normalwert ($p < 0,001$). 28,5 % der Liquores wiesen ein höheres relatives IgG auf als die Kontrollgruppe.

Bei 36 % der Proben von Patienten mit entzündlichen ZNS-Erkrankungen konnte IgM gefunden werden.

Differenzierte man die Entzündungen mit IgM-Nachweis von denen ohne IgM, ergaben sich ähnliche Beziehungen wie bei den Tumoren. 50 % der Liquores, in denen IgM nachweisbar war, beinhalteten auch ein erhöhtes IgG. In der Gruppe ohne IgM waren es nur 14,1 %. Diese beiden Anteile waren signifikant voneinander verschieden ($p < 0,001$). Die Durchschnittswerte dieser beiden Gruppen waren mit 15,8 rel.% und 10,5 rel.% ebenfalls signifikant voneinander verschieden ($p < 0,001$).

Zusammenfassend läßt sich also bei den entzündlichen ZNS-Erkrankungen sagen, daß bei gestörter Blut-Hirn-Schranke das relative IgG signifikant höher war und eine Erhöhung signifikant häufiger gefunden werden konnte. Folglich darf angenommen werden, daß die erhöhten IgG-Werte überwiegend auf einen Übertritt von Serum zurückzuführen sind.

Encephalomyelitis disseminata:

Im Untersuchungszeitraum fielen 102 Liquores von Kranken mit einer Encephalomyelitis disseminata an. Die Diagnose stützte sich auf die klinischen Befunde und den Verlauf. Eine multiple Sklerose wurde bei einem entsprechenden klinischen Bild dann angenommen, wenn Remissionen zwischen mindestens zwei Schüben und ein disseminierter Befall erkennbar waren.

Der Durchschnittswert an absolutem IgG konnte hier mit 8,6 mg/100 ml angegeben werden. Das Gesamt-Eiweiß im Liquor dieser Kranken wurde mit durchschnittlich 48,2 mg/100 ml (2s -Wert: $\pm$ 26,2 mg/100 ml) festgestellt. Aus dem Gesamteiweiß jeder Liquorprobe und den Absolutwerten errechnete sich ein relativer Anteil von IgG mit 17,9 %.

Die 2s -Streubreite betrug dabei $\pm$ 17,4 rel. %.

In der Literatur finden sich Mittelwerte von 17,6 rel. % (SCHNECK und CLAMAN), von 20,8 rel. % (TOURTELOTTE, TAVELATO, PARKER und COMISO), von 18,9 rel. % (RIDDOCH und THOMPSON), von 15,0 rel. % (LINK und MUELLER) und von 18,7 rel. % (SAVORY, KILLINGSWORTH, HEINTGES und POTTER).

Der Durchschnittswert an relativem Immunglobulin G im Liquor von Kranken mit multipler Sklerose war unter allen Krankheitsgruppen mit am höchsten. Er unterschied sich hochsignifikant ($p < 0,001$) von denen anderer Kategorien mit Ausnahme der Neurolues ($p < 0,7$), die ähnlich hohe Werte zeigte.

Der Anteil der über 14,2 rel.% (Normalwert + 2s) erhöhten Werte lag bei 61,8 %, d.h. fast 2/3 der MS-Liquores hatten eine pathologische Erhöhung des relativen IgG. Die vergleichbaren Literaturwerte betragen hier 66,5 % (YAHR, zit. bei SCHNECK und CLAMAN), 55,6 % (SCHNECK und CLAMAN), 80 % (KABAT, zit. bei TOURTELOTTE), 80 % (TOURTELOTTE, TAVELATO, PARKER und COMISO), 75 % (FISCHER-WILLIAMS und ROBERTS), 73 % (LINK und MUELLER), 88 % (SAVORY, HEINTGES, KILLINGSWORTH und POTTER) und 62 % (RIDDOCH und THOMPSON). Nicht vergleichbar ist der von DEL ANK angegebene Anteil von 93 %, da es sich hierbei um Erhöhungen des absoluten IgG handelt. Hier fehlt der Bezug zum oft vermehrten Gesamt-Eiweiß im Liquor.

Ein Prozentsatz von 61 % ergab sich aus dem vorliegenden Material, wenn man die MS-Liquores mit einer Gamma-Globulin-Vermehrung in der Elektrophorese auf über 14 rel.% betrachtete. Ein Wert von über 14 rel.% ist nach der Literatur (SCHENK; POECK) als sicher pathologisch anzusehen. Da die Gamma-Globulin-Fraktion in Serum und Liquor zum größten Teil aus Immunglobulin G besteht, wird sie bei dessen Anstieg auch erhöht sein. Den 61,8 % mit erhöhtem IgG entsprachen 61 % mit erhöhtem Gamma-Globulin. Im Vergleich zur aufwendigen Liquor-Elektrophorese ist jedoch die Immunglobulin-Bestimmung mit der modifizierten radialen Immundiffusion ohne Liqueureinengung, mit geringsten Mengen (20 µl) und technisch relativ einfach durchzuführen.

Verglich man den Gehalt an Immunglobulin G in Liquores mit bis zu 12/3 Zellen und in solchen mit mehr als 12/3 Zellen, so fand sich in der ersten Gruppe ein Durchschnittsgehalt von 16,8 rel.%, in der zweiten

von 18,6 rel.%. Diese beiden Werte waren nicht signifikant voneinander verschieden ($p < 0,4$), was besagt, daß die Höhe des relativen IgG nicht von der Akuität der zellulär ablesbaren entzündlichen Vorgänge abhängig ist. Analog dazu stellte man fest, daß Liquores mit 12/3 Zellen und weniger in 67,7 % ein erhöhtes relatives IgG aufwiesen, bei Liquores mit mehr als 12/3 Zellen in 55 %. Diese beiden Werte waren ebenfalls nicht signifikant voneinander verschieden ($p < 0,2$).

Auch eine Unterteilung der Liquores in solche mit normalem Gesamt-Eiweiß, also bis einschließlich 48 mg/100 ml, und solche mit erhöhtem Gesamt-Eiweiß brachte keinen signifikanten Unterschied sowohl in Richtung auf den relativen IgG-Durchschnittswert als auch bei Betrachtung der prozentualen Anteile mit erhöhtem IgG. So beinhalten die 48 Liquores mit normalem Gesamt-Eiweiß durchschnittlich 18,8 rel.% IgG, die anderen 54 Proben 16,3 rel.% ($p < 0,3$). Ein erhöhtes IgG fand sich in der ersten Gruppe in 65,1 %, in der zweiten in 60,3 % ($p < 0,3$).

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß im Liquor von MS-Kranken Ausmaß und Häufigkeit der relativen IgG-Erhöhung weder von der Zellzahl noch von der Liquor-Eiweißkonzentration abhängig sind.

2 % der untersuchten Proben dieser Gruppe wiesen ein positives IgM auf. Hier finden sich in der Literatur recht unterschiedliche Angaben, die wohl auf der Empfindlichkeit verschiedener Methoden beruhen. LINK und MUELLER konnten bei keinem ihrer 64 MS-Fälle IgM nachweisen, obwohl ihre Nachweisgrenze 0,25 mg/100 ml betrug. Dem entspricht etwa die Angabe von SAVORY, HEINTGES, KILLINGSWORTH und POTTER mit

positivem IgM bei einem ihrer 16 Fälle (Empfindlichkeit: 1,2 mg/100 ml). Nach SCHNECK und CLAMAN (untere Nachweisgrenze: 0,6 mg/100 ml) trat IgM in knapp 9 % auf. Bei KOLAR, ROSS und HERMAN wird in Übereinstimmung mit BAUER, GOTTESLEBEN und WARECKA eine Häufigkeit von ca. 30 % ohne Erwähnung einer Grenze genannt. Am häufigsten, nämlich in 73 % gelang DELANK ein positiver IgM-Nachweis, wobei allerdings auch er keine Angaben über die Empfindlichkeit seiner Methode machte.

Neurolues:

In dieser Gruppe fanden sich 45 Liquores von Patienten mit bekannten oder neu entdecktenluetischen Affektionen des ZNS.

Der absolute IgG-Wert lag bei 12,7 mg/100 ml. Auf das Gesamt-Eiweiß mit durchschnittlich 68 mg/100 ml bezogen entsprach dies einem relativen Anteil von 18,6 %. Da sich in dieser Gruppe viele sehr hohe Relativwerte fanden, war die 2s -Streubreite mit $\pm 20,2$ rel.% groß. Der beobachtete Mittelwert von 18,6 rel.% war signifikant verschieden vom Normalwert und den anderen Krankheitsgruppen ($p < 0,001$) mit Ausnahme der MS ($p < 0,7$).

Die Aufteilung in Liquores mit Zellvermehrung über 12/3 Zellen und solche ohne Pleozytose ließ keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der beobachteten IgG-Durchschnittswerte (erste Gruppe: 20,3 rel.%, zweite Gruppe: 14,7 rel.%) oder der Anteile an erhöhtem IgG (erste Gruppe: 70,0 %, zweite Gruppe: 60,0 %) erkennen ($p < 0,1$).

Bei den luetischen ZNS-Affektionen lag der Prozentsatz der Liquores, die ein erhöhtes relatives IgG hatten, mit 66,7 % am höchsten von allen Krankheitsgruppen. Eine vergleichbare Zahl gibt KABAT (zit. bei SCHNECK und CLAMAN) mit 74 % an.

Der in dem vorliegenden Kollektiv gefundene Prozentsatz an erhöhtem IgG deckte sich wieder weitgehend mit demjenigen mit einer auf über 14 rel.% erhöhten Gammafraktion in der Liquorelektrophorese, der hier 61,9 % betrug.

Untersuchte man getrennt die 42 % der Liquores, die IgM aufwiesen, und diejenigen, bei denen dieses Immunglobulin nicht nachweisbar war, fand sich im Kollektiv mit IgM ein Durchschnittswert von 23,9 rel.% IgG, im anderen von 15,5 rel.%. Diese beiden Werte waren signifikant voneinander verschieden. ($p < 0,01$). In der ersten Gruppe war das relative IgG in 78,9 % der Proben erhöht, in der anderen ohne IgM in 53,8 %. Diese beiden prozentualen Anteile waren bei dem vorliegenden Material nicht signifikant voneinander verschieden. ($p < 0,1$). Anders ausgedrückt war bei einer durch IgM-Nachweis bestätigten Blut-Liquor-Schranken-Störung pathologisch erhöhtes relatives IgG nicht signifikant häufiger, wohl aber signifikant höher.

Differenzierungen in bestimmte neurologische Erkrankungen wären bei der daraus resultierenden geringen Fallzahl ohne statistische Aussagekraft gewesen und unterblieben deswegen.

Diskussion:

Die Einführung der L-C-Partigen-Platten (Behring-Werke, Marburg) ermöglicht die routinemäßige Bestimmung von Immunglobulinen im Liquor cerebrospinalis. In Ergänzung zu den bisher üblichen Laboruntersuchungen kann in jeder Liquorprobe auch der Gehalt an IgG und IgM gemessen werden. Die Einfachheit der Methode ohne Liquoreinengung und mit sehr geringen Mengen gestattet die Anwendung im klinischen Labor. So konnte in einem Jahr ein Überblick über die Immunglobulinkonzentrationen in 911 Liquores gewonnen werden. Durch verschiedene Auswahlkriterien standen schließlich 650 Liquores zur weiteren Auswertung zur Verfügung. Sie wurden einer Kontrollgruppe und sieben Krankheitsgruppen zugeordnet. Der gemessene absolute IgG-Gehalt wurde bei jedem Liquor in Beziehung zum Gesamteiweiß gesetzt und damit der relative IgG-Wert errechnet. Nur so konnte eine Aussage über eine isolierte Vermehrung von Immunglobulin G unabhängig von der Höhe des Gesamtlquorproteins gemacht werden. Demgegenüber genügte bei der IgM-Bestimmung der absolute Wert, da bereits die Anwesenheit dieses "Liquorfremden" Proteins pathologisch ist.

Aus dem relativen IgG-Gehalt jeder Probe wurde der Mittelwert in den einzelnen Gruppen errechnet und mit dem Normalwert sowie teilweise auch mit anderen Mittelwerten statistisch

verglichen. Weiterhin ließ sich die Anzahl der Fälle mit pathologisch erhöhtem IgG bzw. mit nachgewiesenem IgM bestimmen. Die obere Grenze des normalen relativen IgG-ergab sich, wenn man dem Mittelwert der Kontrollgruppe den 2s -Streubereich zurechnete, also ein Signifikanzniveau von 95 % vereinbarte. Diese Grenze ließ sich in Übereinstimmung mit anderen Autoren aus dem vorliegenden Material mit 14,2 rel.% IgG angeben. Eine pathologische Erhöhung über diesen Wert hinaus ist auch für den Einzelfall aussagekräftig. Zusammen mit anderen Gesichtspunkten kann in einer Reihe von Fällen die relative IgG-Erhöhung ein wichtiger Hinweis zur Einordnung eines Krankheitsbildes sein. Dies gilt verständlicherweise umso mehr, je häufiger eine pathologische Erhöhung im Rahmen einer Kategorie vorkommt, also besonders bei der Neurolues und der MS. Nachdem die luetischen ZNS-Affektionen neben dem klinischen Bild in den meisten Fällen durch andere, weitgehend spezifische, serologische Untersuchungen diagnostiziert werden können, ergibt sich in Sonderheit bei der Encephalomyelitis disseminata aus einem solchen Anstieg eine größere Sicherheit bei der Diagnosestellung. Dabei darf allerdings nicht übersehen werden, daß etwa ein Drittel der MS-Fälle einen normalen Anteil von IgG am Gesamt-Eiweiß aufwiesen.

Die Mittelwerte der Tumoren des ZNS, der radikulären Syndrome, der entzündlichen ZNS-Erkrankungen, der MS und der Neurolues unterschieden sich statistisch signifikant von dem der Kontrollgruppe, nicht jedoch die der gefäßbedingten Erkrankungen und der degenerativen ZNS-Prozesse.

Schließlich waren beim Vergleich der Gruppen untereinander MS und Neuroloues von den anderen entzündlichen ZNS-Erkrankungen und von der Tumorgruppe signifikant verschieden. Hingegen boten MS und Neuroloues keine statistisch relevanten Unterscheidungskriterien.

Vergleichbare Vorgänge, die zum Anstieg des relativen IgG beitragen, laufen offensichtlich bei der Encephalomyelitis disseminata und denluetischen ZNS-Affektionen ab, da bei beiden Gruppen sowohl die Anzahl der Proben mit erhöhtem relativen IgG als auch der Durchschnittswert und die Streuungen annähernd gleich waren. Sowohl bei der Lues als auch bei der MS war eine Pleozytose ohne Bedeutung für die Höhe des relativen IgG-Wertes. Beide Kategorien unterschieden sich allerdings wesentlich in ihrem Anteil an Immunglobulin M.

Während also die IgG-Bestimmung oft diagnostische Aussagen zuläßt, ist der IgM-Nachweis mit L-C-Partigen-Platten in seiner Bedeutung durch die geringe Empfindlichkeit erheblich eingeschränkt. Nach allgemeiner Auffassung zeigt das Auftreten des "liquorfremden" IgM eine Störung der Blut-Liquor-Schranke an. Geringere Permeabilitätsstörungen, die nur zu einer IgM-Konzentration bis zu 0,8 mg/100 ml führen, konnten hier nicht erfaßt werden. Setzte man trotz dieser Einschränkung bei einzelnen Krankheitsgruppen die Proben mit und ohne Immunglobulin M zueinander in Beziehung, so ergab sich, daß der relative IgG-Gehalt bei nachgewiesener Blut-Liquor-Schranken-Störung signifikant höher war.

Es läßt sich also annehmen, daß wenigstens in diesen Fällen der Anstieg des relativen IgG im Liquor auf einen Übertritt von Serum zurückzuführen war. Die Erhöhung nicht nur des absoluten, sondern auch des relativen IgG-Gehaltes ist dadurch zu erklären, daß normalerweise das Verhältnis IgG zum Gesamt-Eiweiß im Blut etwa doppelt so hoch ist wie im Liquor.

Die vereinfachte quantitative Bestimmung von Immunglobulinen im Liquor cerebrospinalis gestattet die routinemäßige Anwendung in der Klinik und läßt bei kritischer Wertung differentialdiagnostische Aussagen zu.

Zusammenfassung:

Mit der Methode der radialen Immundiffusion (L-C-Partigen-Platten der Behring-Werke Marburg) wurden die im Zeitraum eines Jahres anfallenden 911 Liquores an der Psychiatrischen und Nervenlinik der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg auf ihren Gehalt an den Immunglobulinen G und M untersucht. Das beobachtete Zahlenmaterial wurde bei verschiedenen nach klinischen Gesichtspunkten unterteilten Krankheitsgruppen statistisch ausgewertet und verglichen. Während das Auftreten von IgM allenfalls Hinweise auf eine gröbere Blut-Liquor-Schranken-Störung gibt, kann die Höhe des IgG-Spiegels bei bestimmten entzündlichen ZNS-Erkrankungen von diagnostischer Bedeutung sein. Dies gilt besonders für die multiple Sklerose, die wie die Neurolues in etwa zwei Drittel der Fälle einen signifikant erhöhten Gehalt an diesem Liquorprotein aufweist.

Zusammenstellung der absoluten und relativen IgG-Werte, ihrer Streuung, der Anzahl der einzelnen Kategorien:

Kategorien	Zahl der Liquores	Absoluter IgG-Gehalt (Mittelwert) in mg/100 ml	Relativwert (Mittelwert) des IgG in %	+ 2s - Streubereich des relativen IgG in %
Kontrollgruppe	57	2,8	8,6	5,6
Tumoren des ZNS	54	12,3	10,9	9,4
Degenerative ZNS-Prozesse	55	3,8	9,0	8,8
Gefäßbedingte Erkrankungen	73	5,5	9,9	9,6
Radikuläre Syndrome	64	5,5	10,0	7,8
Entzündliche ZNS-Erkrankungen	200	12,4	12,5	13,0
Encephalomyelitis disseminata	102	8,6	17,9	17,4
Neurolues	45	12,7	18,6	20,2

kanken, der Häufigkeit von IgM und der Höhe des Gesamt-Eiweißes bei den

Signifikanzen zu bestimmten Kategorien	Prozentsatz der Liquores mit erhöhtem relativen IgG	Prozentsatz der Liquores mit nachgewiesenem IgM	Gesamt-Eiweiß (Mittelwert) in mg/100 ml
zu den Tumoren : $p < 0,005$ zu den entzündlichen ZNS-Erkrankungen : $p < 0,001$ zu den degenerativen ZNS-Prozessen : $p < 0,6$ zu den radikulären Syndromen : $p < 0,05$ zu den gefäßbedingten Erkrankungen : $p < 0,1$ zur multiplen Sklerose : $p < 0,001$ zu denluetischen ZNS-Erkrankungen : $p < 0,001$	-	-	33
zur Kontrollgruppe : $p < 0,005$ zu denluetischen ZNS-Erkrankungen : $p < 0,001$	18,5	31,5	113
zur Kontrollgruppe : $p < 0,6$	12,7	-	42
zur Kontrollgruppe : $p < 0,1$	15,1	4,0	56
zur Kontrollgruppe : $p < 0,05$	9,7	3,0	55
zur Kontrollgruppe : $p < 0,01$	28,5	36,0	99
zur Kontrollgruppe : $p < 0,001$ zu den Tumoren : $p < 0,001$ zu den entzündlichen ZNS-Erkrankungen : $p < 0,001$ zu denluetischen ZNS-Erkrankungen : $p < 0,7$	61,8	2,0	48
zur Kontrollgruppe : $p < 0,001$ zur multiplen Sklerose : $p < 0,7$	66,7	42,0	68

Literaturverzeichnis:

BAUER, H.J., A. GOTTESLEBEN, K. WAREKCA: Quantitative Immunochemie der Liquorproteine. In "Zukunft der Neurologie", Ed. H.G. Bammer, Thieme, Stuttgart, 1967.

CLAUSEN, J., T. FOG, E.R. EINSTEIN: The clinical value of assaying proteins in the cerebrospinal fluid. Acta neurol. scand. 45, 513, 1969.

CUTLER, R.W.P., G.V. WATTERS, J.P. HAMMERSTAD: The origin and turnover rates of cerebrospinal fluid albumin and gamma-globulin in man. J. neurol. Sci. 10, 259, 1970.

DELANK, H.W., M.Th. WREDE: Der klinische Wert quantitativ-immunochemischer Bestimmung verschiedener Proteine im Liquor cerebrospinalis. Klin. Wschr. 47, 1270, 1969.

DELANK, H.W.: Die Immunglobuline im Liquor cerebrospinalis und ihr klinisch-diagnostischer Aussagewert. Nervenarzt 42, 483, 1971.

DELANK, H.W.: Liquorbefunde bei der multiplen Sklerose. Ihr diagnostischer Wert unter immunologischen Aspekten. Fortschr. Neurol. Psychiat. 40, 440, 1972.

FIRNHABER, W.: Klinische und sozialmedizinische Aspekte bei Multipler Sklerose. Nervenarzt 44, 117, 1973.

FISCHER-WILLIAMS, M., R.C. ROBERTS: Cerebrospinal fluid proteins and serum immunoglobulins. Occurrence in multiple sclerosis and other neurological diseases: Comparative measurement of gamma-globulin and the IgG class. Arch. neurol. (Chic.) 25, 526, 1971.

GOTTESLEBEN, A., H.J. BAUER: Quantitative Immunochemie bei entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems. Germ. med. Mth. 12, 331, 1967.

KALDOR, J., A.A. FERRIS: Immunoglobulin levels in cerebrospinal fluid in viral and bacterial meningitis.
Med. J. Aust. 56, II, 1206, 1969.

KOLAR, O.J., A.T. ROSS, J.T. HERMAN: Serum and cerebrospinal fluid immunoglobulins in multiple sclerosis.
Neurology (Minneapolis) 20, 1052, 1970.

LINK, H., R. MUELLER: Immunoglobulins in multiple sclerosis and infections of the nervous system.
Arch. neurol. (Chic.) 25, 265, 1971.

MITTENECKER, E.: Planung und statistische Auswertung von Experimenten. 5. Aufl., Deuticke, Wien, 1964.

O' TOOLE, R.D., G.F. THORNTON, M.K. MUKHERJEE, K. . NEOGY: Cerebrospinal fluid immunoglobulins in bacterial meningitis.
Arch. neurol. (Chic.) 25, 218, 1971.

POECK, K.: Einführung in die klinische Neurologie.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1972.

RIDDOCH, D., R.A. THOMPSON: Immunoglobulin levels in the cerebrospinal fluid.
Brit. Med. J. I, 396, 1970.

SAVORY, J., M.G. HEINTGES, L.M. KILLINGSWORTH, J.M. POTTER: Manual and automated determination of immunoglobulins in unconcentrated cerebrospinal fluid.
Clin. Chem. 18, 37, 1972.

SCHENK, E.: Neurologische Untersuchungsmethoden.
Thieme, Stuttgart, 1971.

SCHNECK, St. A., H.N. CLAMAN: CSF immunoglobulins in multiple sclerosis and other neurologic diseases. Measurement by electroimmundiffusion.
Arch. neurol. (Chic.) 20, 132, 1969.

SCHMIDT, R.M., H. DIESSNER: Zum Globulinspektrum der Encephalomyelitis disseminata.
Wien. Z. Nervenheilk. Suppl. 2, 138, 1969.

TOURTELOTTE, W.W.: On cerebrospinal fluid immunoglobulin G (IgG) quotients in multiple sclerosis and other diseases. J. neurol. Sci., 10, 279, 1970.

TOURTELOTTE, W.W., B. TAVOLATO, J.A. PARKER, P. COMISO: Cerebrospinal fluid elektroimmunodiffusion. An easy, rapid, sensitive, reliable and valid method for the simultaneous determination of immunoglobulin G and albumin. Arch. neurol. (Chic.) 25, 345, 1971.

LEBENS LAUF

Am 28. 5. 1941 wurde ich in Untermimberg/Ldkr. Nürnberg geboren. Eltern: Julius und Margarete Fleischmann, geb. Bloß. Von 1947-52 besuchte ich die Volksschule in Burgthann und von 1952-61 das Melanchthon-Gymnasium in Nürnberg bis zum Abschluß mit dem Reifezeugnis. Beginn des Medizinstudiums an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg im Wintersemester 1961/62, an der ich am 4. 5. 63 den naturwissenschaftlichen Abschnitt und am 12. 8. 64 den 2. Teil der ärztlichen Vorprüfung ablegte. Am 20. 10. 66 Heirat mit Brigitte, geb. Lauterbach. Am 22. 3. 1968 wurde die ärztliche Prüfung abgeschlossen. Vom 1. 4. 68 bis zum 31. 12. 69 leistete ich die Medizinalassistentenzeit in den Städtischen Krankenanstalten Nürnberg ab (Hautklinik, Psychiatrische und Nervenkl. Innere Medizin und Chirurgie) und erhielt am 31. Dezember 1969 die Approbation als Arzt. Am 11. 4. 69 wurde mein Sohn Stephan, am 10. 11. 70 mein zweiter Sohn Tobias geboren. Seit 2. 1. 1970 bin ich Assistenzarzt an der Psychiatrischen und Nervenkl. der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg.

Schwarzenbruck

Manfred Fleischmann

Dissertations-Druckerei HOGL, Erlangen, Hauptstr. 109